·论著·

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对高血压患者血压变异性和心率变异性影响研究

费敏[1]，雷思[1]，许琰[1]，叶云[1]，卓慧[1]，张慧[2*]，罗荧荃[1*]

【摘要】 **背景** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（OSAHS）在高血压患者中患病率高，但诊断率低，其中心率变异性（HRV）和血压变异性（BPV）都是心血管事件相关预测因子，但目前关于OSAHS与高血压患者BPV和HRV内在联系的相关研究较少。**目的** 本研究旨在探讨OSAHS对高血压患者HRV、BPV的影响，并开发和内、外部验证一种通过HRV和BPV相关指标预测高血压患者OSAHS患病风险的列线图。**方法** 选取2018年1月至2020年12月在中南大学湘雅二医院收治的228例高血压患者作为研究对象，根据OSAHS诊断标准分为单纯高血压组（*n*=114）和高血压合并OSAHS组（*n*=114）；另外收集2021年1月—2月住院的34例高血压伴或不伴OSAHS患者作为独立的外部验证组。收集研究对象的一般资料〔年龄、性别、体质指数（BMI）等〕、平均血压水平〔夜间收缩压（nSBP）等〕、BPV相关指标〔夜间收缩压标准差（nSSD）、夜间舒张压标准差（nDSD）、24 h舒张压标准差（24 hDSD）等〕、血压昼夜节律、HRV相关指标〔RR间期平均值标准差（SDANN）、低频带（LF）等〕、多导睡眠监测（PSG）参数〔氧减指数（ODI）、睡眠呼吸暂停低通气指数（AHI）、最低血氧饱和度（$MinSpO_2$）等〕。比较单纯高血压组和高血压合并OSAHS组一般资料、平均血压水平、BPV相关指标、血压昼夜节律、HRV相关指标的差异；并依据AHI标准和$MinSpO_2$标准将高血压合并OSAHS组患者分别分为轻度组、中度组和高度组，比较不同严重程度组高血压合并OSAHS组患者一般资料、平均血压水平、BPV和HRV相关指标的差异；采用Pearson相关性分析和多元线性回归分析探究HRV和BPV相关影响因素；并绘制限制性立方样条图检验高血压患者平均血压水平、BPV和HRV相关指标与OSAHS患病风险的相关性；通过多因素Logistic回归模型分析高血压患者患OSAHS的影响因素，构建列线图预测模型，采用Bootstrap方法在检验内、外部组验证组在列线图模型中的性能；采用受试者工作特征（ROC）曲线评估内、外部验证组列线图在高血压患者OSAHS患病风险的预测价值，计算ROC曲线下面积（AUC）等指标。**结果** 228例高血压患者中男性168例（73.7%），女性60例（26.3%），平均年龄为（62.0±12.9）岁，BMI为（24.2±3.5）kg/m^2。高血压合并OSAHS组患者的BMI高于单纯高血压组（*P*<0.05），高血压合并OSAHS组夜间BPV相关指标高于单纯高血压组，HRV相关指标低于单纯高血压组（*P*<0.05）。AHI标准和$MinSpO_2$标准下不同严重程度高血压合并OSAHS组患者相关资料比较结果显示，重度组与轻、中度组的BMI、BPV、HRV相关指标比较，差异有统计学意义（*P*<0.05）。Pearson相关性分析和多元线性回归分析结果显示：高血压合并OSAHS组患者的nSSD、nDSD水平、HRV相关指标与BMI、AHI、ODI水平存在相关关系（*P*<0.01），BMI、ODI、$MinSpO_2$是高血压合并OSAHS组患者nSSD、nDSD水平和HRV相关指标的独立影响因素（*P*<0.05）；限制性立方样条模型结果显示BPV、HRV相关指标与发生OSAHS存在非线性相关（*P*<0.05），纳入多元Logistic回归分析模型后发现nSBP、nSSD、24 hDSD、SDANN、LF、年龄、BMI是高血压患者发生OSAHS的影响因素（*P*<0.05），以年龄、BMI、nSBP、nSSD、24 hDSD、SDANN、LF为预测因子构建列线图预测模型，Bootstrap方法验证结果显示，内、外部验证组的绝对误差分别为0.013、0.021，表明列线图模型的校准度良好。内、外部验证组列线图预测高血压患者OSAHS患病风险的AUC分别为0.861、0.744〔95%*CI*（0.818，0.919），*P*<0.001；95%*CI*（0.691，0.839），*P*<0.001〕。**结论** OSAHS可增加高血压患者夜间BPV，降低HRV，HRV和BPV均与OSAHS病情严重程度密切相关，夜间缺氧或许更能引起血压和心率变化。本研究构建的列线图也许可用于高血压患者发生OSAHS风险的个体化预测，HRV和BPV参数或许是筛选OSAHS的有力工具。

【关键词】 睡眠呼吸暂停，阻塞性；高血压；血压变异性；心率变异性；列线图

【中图分类号】 R563.8 R544.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0068

费敏，雷思，许琰，等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对高血压患者血压变异性和心率变异性影响研究［J］.中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

基金项目：湖南省自然科学基金资助项目（2021JJ30944）

1.410001，湖南省长沙市，中南大学湘雅二医院全科医学科 2.410001，湖南省长沙市，中南大学湘雅二医院老年医学科
*通信作者：张慧，主管护师；E-mail：510207335@qq.com 罗荧荃，主任医师；E-mail：luoyingquan@csu.edu.cn
注：费敏，雷思为共同第一作者

本文数字出版日期：2023-03-21

FEI M，LEI S，XU Y，et al. Association of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome with blood pressure variability and heart rate variability in patients with hypertension［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Association of Obstructive Sleep Apnea-hypopnea Syndrome with Blood Pressure Variability and Heart Rate Variability in Patients with Hypertension

FEI Min[1]，*LEI Si*[1]，*XU Yan*[1]，*YE Yun*[1]，*ZHUO Hui*[1]，*ZHANG Hui*[2*]，*LUO Yingquan*[1*]

1.Department of General Medicine，the Second Xiangya Hospital of Central South University，Changsha 410001，China

2.Department of Geriatrics，the Second Xiangya Hospital of Central South University，Changsha 410001，China

[*]Corresponding authors：ZHANG Hui，Supervisor nurse；E-mail：510207335@qq.com

LUO Yingquan，Chief physician；E-mail：luoyingquan@csu.edu.cn

FEI Min，LEI Si are co-first authors

【Abstract】 **Background** Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome（OSAHS）is highly prevalent but is underdiagnosed in hypertensive patients. There are few studies on the internal association of OSAHS with two predictors of cardiovascular events，namely heart rate variability（HRV）and blood pressure variability（BPV），in hypertensive patients. **Objective** To explore the influence of OSAHS on HRV and BPV in hypertension patients，and to develop and validate a nomogram for predicting the risk of OSAHS in these patients using HRV and BRV related indicators. **Methods** Two hundred and twenty-eight hypertensive patients〔including 114 without OSAHS（simple hypertension subgroup）and 114 with OSAHS（hypertension with OSAHS subgroup）assessed by the diagnostic criteria of OSAHS〕were selected as internal validation group from the Second Xiangya Hospital of Central South University from January 2018 to December 2020，and other 34 hypertensive patients with or without OSAHS who hospitalized in the same hospital during January to February 2021 were selected as an independent external verification group. General information〔age，gender，body mass index（BMI），etc.〕，average blood pressure level〔nighttime systolic blood pressure（nSBP），etc.〕，BPV related indices〔nighttime systolic blood pressure standard deviation（nSSD），nighttime diastolic blood pressure standard deviation（nDSD），24-hour diastolic blood pressure standard deviations（24 hDSD），etc〕，blood pressure circadian rhythm，HRV related parameters〔standard deviation of the mean RR intervals（SDANN），low frequency（LF），etc.〕，polysomnography parameters〔oxygen desaturation index（ODI），apnea hypopnea index（AHI），minimum oxygen saturation（MinSpO_2），etc.〕. The general data，average blood pressure level，BPV related indices，circadian rhythm of blood pressure and HRV related indices were compared between simple hypertension subgroup and hypertension with OSAHS subgroup. Then general information，average blood pressure level，BPV and HRV related indices were compared in hypertensive patients with mild，moderate and severe OSAHS stratified by the level of AHI or MinSpO_2. Pearson correlation analysis and multiple linear regression analysis were used to explore the influencing factors of HRV and BPV. Restricted cubic splines were used to test the correlation of the average blood pressure level，BPV and HRV related indicators with the risk of OSAHS. Multivariate Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of OSAHS，and the screened factors were used to construct a nomogram for predicting OSAHS risk. The Bootstrap method was used to validate the performance of the internal and external groups in the nomogram model. And its predictive value for OSAHS risk in the two groups was assessed using the receiver operating characteristic（ROC）curve with the area under the curve（AUC）and other indicators calculated. **Results** The group of 228 cases〔including 168 males（73.7%）and 60 females（26.3%）〕had a mean age of（62.0 ± 12.9）years and a mean BMI of（24.2 ± 3.5）kg/m^2. The BMI of hypertension with OSAHS subgroup was higher than that of simple hypertension subgroup（P<0.05）. Hypertension with OSAHS subgroup had higher nSSD and nDSD，and lower HRV related indices than simple hypertension subgroup（P<0.05）. The average BMI，BPV related indices and HRV related indices differed significantly across hypertensive patients with mild，moderate and severe OSAHS（P<0.05）. Pearson correlation analysis and multiple linear regression analysis showed that nSSD had a significant correlation with BMI，AHI and ODI in hypertensive patients with OSAHS，and so did nDSD and HRV related indices（P<0.01）. BMI，ODI and MinSpO_2 were independently associated with nSSD，nDSD or HRV related indices in hypertensive patients with OSAHS（P<0.05）. Restricted cubic splines revealed that BPV related indices had a nonlinear relationship with OSAHS，and so did HRV related indices（P<0.05）. Multiple Logistic regression analysis showed that nSBP，nSSD，24 hDSD，SDANN，LF，age and BMI were associated with OSAHS in hypertensive patients（P<0.05）. The Bootstrap method showed that，The absolute error of the nomogram constructed using age，BMI，nSBP，nSSD，24 hDSD，SDANN and LF was 0.013 in internal verification group，and was 0.021 in external verification group，indicating that the model had good calibration. The values of the AUC of the nomogram in predicting the risk of OSAHS in hypertension in internal and external validation groups were 0.861 and 0.744〔95% *CI*（0.818，0.919），P<0.001；

95%*CI*（0.691，0.839），*P*<0.001〕，respectively. **Conclusion** OSAHS can increase the nSSD and nDSD and decrease HRV in hypertensive patients. Both HRV and BPV are closely related to the severity of OSAHS. Nocturnal hypoxia may be more likely to cause changes in blood pressure and heart rate. Our nomogram could be used to facilitate individualized prediction of OSAHS risk in hypertensive patients. HRV and BPV parameters might be powerful tools to screen for OSAHS.

【**Key words**】 Sleep apnea，obstructive；Hypertension；Blood pressure variability；Heart rate variability；nomogram

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome，OSAHS）是一种以睡眠过程中反复出现上呼吸道塌陷为特征的常见睡眠呼吸紊乱性疾病。在FIETZE等[1]研究中，70岁以上的OSAHS患病率高达80%。HEINZER等[2]研究评估了40岁及以上人群中从轻度到重度OSAHS的患病率为72%。然而，由于公众和卫生专业人员对OSAHS的认识水平较低，且用于诊断OSAHS的多导睡眠监测（polysomnography，PSG）技术费用昂贵、普及率低，估计有80%到90%的OSAHS患者仍未确诊[3]。

有研究表明OSAHS是多系统性疾病的独立危险因素，尤其是心血管疾病，50%的OSAHS患者有高血压病史[4]。70%的顽固性高血压患者合并有OSAHS，OSAHS和高血压存在高度相关性[5-6]。OSAHS引起的低氧血症易导致全身炎症和氧化应激[7-8]，且周期性低氧血症、频繁觉醒和睡眠剥夺等临床表现会导致交感神经激活，从而促进血压升高[9]，引发心脏、肾脏等相关靶器官损害。此外，越来越多数据表明，靶器官损伤与患者的血压变异性（blood pressure variability，BPV）有关[10]。BPV对全因死亡率和心血管结局具有相当大的预后价值[10-11]。高血压合并OSAHS可能会加剧血压波动[12]，且低氧与动态血压中BPV升高密切相关[13]。也有研究指出持续气道正压治疗可改善OSAHS症状，显著降低BPV[14-15]。另外，心率变异性（heart rate variability，HRV）反映了人体的自主神经系统的状态，与心血管危险因素和死亡率相关[16]。OSAHS患者自主神经功能不平衡可能是其心血管风险增加的另一个潜在原因。研究发现，呼吸暂停后的HRV程度更高，心率明显增加[17]。未接受治疗的OSAHS患者的自主神经活动明显高于接受治疗的患者[18]。因此，探讨OSAHS对高血压患者BPV和HRV的影响，不仅有助于了解高血压合并OSAHS治疗的有效性，甚至有可能应用于高血压患者OSAHS的筛查。但目前关于OSAHS与高血压患者BPV和HRV内在联系的相关研究较少。基于此背景，本研究将探讨OSAHS对高血压患者HRV、BPV的影响，采用Logistic回归分析方法探究高血压患者OSAHS的影响因素，并构建预测高血压患者发生OSAHS风险的列线图模型，为筛查高血压患者OSAHS患病和提高OSAHS及时诊断效率提供新的临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 连续收集2018年1月至2020年12月在中南大学湘雅二医院收治的高血压患者523例，依据纳入、排除标准最终纳入228例高血压患者作为研究对象，根据OSAHS诊断标准将228例高血压患者分为单纯高血压组（*n*=114）和高血压合并OSAHS组（*n*=114）；另外收集2021年1月—2月住院的34例高血压伴或不伴OSAHS患者作为独立的外部验证组。本研究已通过中南大学湘雅二医院研究伦理委员会的批准〔（2020）伦审第（研226）号〕，所有参与者均签署书面知情同意书。

1.2 纳入、排除标准及诊断标准

1.2.1 纳入标准 （1）年龄为18~80岁；（2）符合高血压病诊断标准者；（3）完成≥7 h PSG者；（4）完成24 h动态血压及24 h动态心电图检查者；（5）未启动OSAHS相关治疗者。

1.2.2 排除标准 （1）继发性高血压患者，如肾实质性疾病、肾血管性疾病、内分泌性疾病（原发性醛固酮增多症、肾上腺腺瘤、单侧或双侧肾上腺增生、肾上腺或异位腺癌、嗜铬细胞瘤、库欣综合征、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、绝经期综合征）、颅脑病变、药物导致的高血压；（2）有严重躯体疾病及精神、心理疾病者，如重症感染、恶性肿瘤、心肺肝肾等脏器功能衰竭、颅脑神经系统疾病、周围血管性疾病、严重的消化系统疾病；（3）影响HRV和BPV的疾病，如糖尿病、心房颤动、心房扑动、起搏器置入、支气管哮喘、尿毒症、帕金森病等；（4）长期嗜酒者，长期使用镇静、抗精神类药物、影响自主神经功能药物者。

1.2.3 诊断标准 （1）高血压诊断标准：所有研究对象高血压诊断严格参照《2018中国高血压预防和治疗指南》[19]：在未使用降压药物的情况下，非同日3次测量血压，收缩压≥140 mm Hg（1 mm Hg=0.133kPa）和（或）舒张压≥90 mm Hg，收缩压≥140 mm Hg和舒张压≤90 mm Hg为单纯收缩期高血压；目前正在使用降压药，血压正常，但既往有高血压病史，也诊断为高血压。（2）OSAHS诊断标准：OSAHS的诊断参照《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南（2011年修订版）》[20]：每夜7 h睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发作30次以上，或呼吸暂停/低通气指数（apnea-

hypopnea index，AHI）≥ 5 次 /h，呼吸暂停事件以阻塞性为主，且伴有打鼾、呼吸暂停、日间嗜睡等典型症状。

1.3 研究方法

1.3.1 一般资料 收集患者的一般资料，包括年龄、性别、体质指数（BMI）、生化指标〔空腹血糖、肌酐、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）〕、降压药物使用种类、高血压病史。

1.3.2 24 h 动态血压监测 采用深圳博声医疗 ABP-06 动态血压监测仪进行测量，测量时间设置为清晨 6：00 至晚 22：00 期间每 30 min 测 1 次，晚 22：00 至次日 6：00 延长至每 1 h 测 1 次。收集患者的平均血压水平〔24 h 收缩压（24 hSBP）、24 h 舒张压（24 hDBP）、日间收缩压（dSBP）、日间舒张压（dDBP）、夜间收缩压（nSBP）、夜间舒张压（nDBP）〕、BPV 相关指标〔24 h 收缩压标准差（24 hSSD）、24 h 舒张压标准差（24 hDSD）、日间收缩压标准差（dSSD）、日间舒张压标准差（dDSD）、夜间收缩压标准差（nSSD）、夜间舒张压标准差（nDSD）〕和血压昼夜节律〔血压昼夜节律 =（日间血压平均值 - 夜间血压平均值）/ 日间血压平均值，当血压昼夜节律为 10%~20% 记为杓型血压，<10% 记为非杓型血压〕。

1.3.3 24 h 动态心电图监测 采用深圳博声医疗 iTengo 动态心电记录仪进行测量，监测时间≥ 80% 的目标时间（即≥ 19.2 h）。并采用博声动态分析系统（V 7.0）计算时域指标和频域指标来反映 HRV 水平。时域指标包括：全部窦性心率 RR 间期的标准（SDNN）、RR 间期平均值的标准差（SDANN）、相邻 RR 间差值的均方差（RMSSD）；频域指标包括：低频带（LF）、高频带（HF）、LF/HF。

1.3.4 PSG 参数 PSG 采用加拿大 Embla IPX2 睡眠监测仪进行，收集患者的 AHI、最低血氧饱和度（MinSpO$_2$）、平均血氧饱和度（MeanSpo2）、氧减指数（ODI）、总的呼吸紊乱时间、平均暂停时间、最长呼吸暂停时间、总呼吸暂停时间、总低通气时间、呼吸紊乱时长所占百分比。依据不同的 OSAHS 严重程度判断标准将高血压合并 OSAHS 组患者分为轻度组、中度组和高度组：（1）AHI 标准：轻度组（5~20 次 /h）、中度组（21~40 次 /h）、重度组（>40 次 /h）；（2）MinSpO$_2$ 标准：轻度组（85%~90%）、中度组（80%~84%）、重度组（<80%）。比较不同严重程度高血压合并 OSAHS 组患者的年龄、BMI（年龄、BMI 为已知的 OSAHS 独立危险因素[20]）、平均血压水平、BPV 和 HRV 相关指标的差异。

1.3.5 统计学方法 使用 SPSS 24.0 和 R 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD-t 检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验；通过 Pearson 相关性分析和多元线性回归分析探讨 BPV 和 HRV 的相关影响因素，绘制限制性立方样条图检验高血压患者平均血压水平、BPV 和 HRV 参数与 OSAHS 患病风险的相关性；采用多因素 Logistic 回归模型分析高血压患者发生 OSAHS 的影响因素，计算其比值比（odds ratio，OR）和 95% 置信区间（95%CI），并将存在统计学意义的影响因素纳入预测高血压患者患 OSAHS 风险的列线图模型。采用 Bootstrap 方法检验内、外部组验证组在列线图模型中的性能；采用受试者工作特征（ROC）曲线评估内、外部验证组列线图在高血压患者 OSAHS 患病风险的预测价值，计算 ROC 曲线下面积（AUC）、灵敏度、特异度、最佳截断值。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单纯高血压组与高血压合并 OSAHS 组患者临床资料比较 228 例高血压患者中男性 168 例（73.7%），女性 60 例（26.3%），平均年龄为（62.0 ± 12.9）岁，BMI 为（24.2 ± 3.5）kg/m^2。两组患者的一般资料比较结果显示，高血压合并 OSAHS 组患者的 BMI 高于单纯高血压组，差异有统计学意义（P<0.05），两组患者的性别、年龄、空腹血糖、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C、高血压病史、服用降压药物种类比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 1。

两组患者的平均血压水平和 BPV 相关指标比较结果显示，高血压合并 OSAHS 组患者的 24 hSBP、24 hDBP、nSBP、nDBP、24 hSSD、24 hDSD、nSSD、nDSD 高于单纯高血压组，差异有统计学意义（P<0.05），两组患者的 dSBP、dDBP、dSSD、dDSD 比较，差异无统计学意义（P>0.05）；两组患者的血压昼夜节律比较结果显示，高血压合并 OSAHS 组患者的非杓型血压比例高于单纯高血压组，差异有统计学意义（P<0.05）。两组患者的 HRV 相关指标比较结果显示，在时域指标中，高血压合并 OSAHS 组患者的 SDNN、SDANN 和 RMSSD 水平低于单纯高血压组，差异有统计学意义（P<0.05）；在频域指标中，高血压合并 OSAHS 组患者的 LF、HF 水平低于单纯高血压组，LF/HF 高于单纯高血压组，差异有统计学意义（P<0.05），见表 1。

2.2 不同严重程度高血压合并 OSAHS 组患者的年龄、BMI、平均血压水平、BPV 和 HRV 相关指标比较 AHI 标准下不同严重程度高血压合并 OSAHS 组患者的临床资料比较结果显示，中度组患者的 nSSD、nDSD、RMSSD 和 LF/HF 水平高于轻度组，SDNN、LF、HF 水平低于轻度组，差异有统计学意义（P<0.05）；重度组患者的 BMI、nDBP、dSBP、dDBP、24 hSBP、nSSD、nDSD、dDSD、24 hSSD、RMSSD、LF/HF 水平高于轻度

组，SDNN、SDANN、LF、HF 水平低于轻度组，差异有统计学意义（*P*<0.05）；重度组患者的 BMI、nDBP、dSBP、dDBP、24 hSBP 水平高于中度组，SDNN、SDANN、LF、HF 水平低于中度组，差异有统计学意义（*P*<0.05），见表 2。

$MinSpO_2$ 标准下不同严重程度高血压合并 OSAHS 组患者的临床资料比较结果显示，中度组患者的 LF、HF 水平低于轻度组，差异有统计学意义（*P*<0.05）；

表 1 单纯高血压组与高血压合并 OSAHS 组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between hypertension patients with and without OSAHS

组别	例数	一般资料												
		年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	性别〔*n*（%）〕		BMI（$\bar{x}\pm s$，kg/m²）	空腹血糖（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	肌酐（$\bar{x}\pm s$，μmol/L）	总胆固醇（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	甘油三酯（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	LDL-C（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	HDL-C（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	高血压病史（$\bar{x}\pm s$，年）	服用降压药物种类（$\bar{x}\pm s$，种）
			男	女									
单纯高血压组	114	60.6±12.8	78(68.4)	36(31.6)	23.5±5.0	4.9±0.7	71.4±19.3	4.3±1.1	2.1±1.3	2.8±1.1	1.1±0.3	9.6±9.1	1.4±0.6
高血压合并 OSAHS 组	114	57.4±12.9	90(78.9)	24(21.1)	26.8±3.9	5.1±1.2	73.9±18.8	4.1±1.2	2.4±1.2	2.8±1.0	1.0±0.2	10.2±7.5	1.5±0.7
t（χ^2）值		1.880	1.805[a]		5.556	1.537	0.992	1.312	1.811	0	1.376	0.543	1.158
P 值		0.061	0.071		<0.001	0.126	0.318	0.191	0.072	0.996	0.173	0.570	0.269

组别	平均血压水平（$\bar{x}\pm s$，mm Hg）						BPV 相关指标（$\bar{x}\pm s$，mm Hg）					
	24 hSBP	24 hDBP	dSBP	dDBP	nSBP	nDBP	24 hSSD	24 hDSD	dSSD	dDSD	nSSD	nDSD
单纯高血压组	132.1±7.9	67.5±4.3	132.6±13.2	76.6±7.5	121.1±7.5	65.9±6.0	11.1±3.0	8.1±2.3	11.1±5.1	9.6±2.6	9.7±4.6	9.2±3.5
高血压合并 OSAHS 组	138.7±7.6	72.4+5.7	135.7±11.6	77.9±13.7	133.7±9.3	70.1±7.6	14.2±3.4	11.2+2.0	12.4±4.7	10.1±3.5	12.3±4.9	13.0±6.0
t（χ^2）值	6.428	7.327	1.884	0.889	11.260	4.631	7.300	10.860	1.963	1.224	4.130	5.841
P 值	<0.001	<0.001	0.069	0.336	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.056	0.280	<0.001	<0.001

组别	血压昼夜节律〔n（%）〕		HRV 相关指标					
			时域指标（$\bar{x}\pm s$，ms）			频域指标（$\bar{x}\pm s$，ms²）		
	杓型	非杓型	SDNN	SDANN	RMSSD	LF	HF	LF/HF
单纯高血压组	72（63.2）	42（36.8）	119.6±12.6	124.8±15.7	29.1±8.6	463.2±174.8	254.9±63.7	1.97±0.27
高血压合并 OSAHS 组	34（29.8）	80（70.2）	91.1±20.5	90.0±20.3	22.5±10.0	360.2±58.3	231.6±47.9	2.08±0.50
t（χ^2）值	5.046[a]		12.650	14.480	5.343	5.968	3.121	2.067
P 值	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.039

注：OSAHS= 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征，BMI= 体质指数，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇；24 hSBP=24 h 收缩压，24 hDBP=24 h 舒张压，dSBP= 日间收缩压，dDBP= 日间舒张压，nSBP= 夜间收缩压，nDBP= 夜间舒张压；BPV= 血压变异性，24 hSSD=24 h 收缩压标准差，24 hDSD=24 h 舒张压标准差，dSSD= 日间收缩压标准差，dDSD= 日间舒张压标准差，nSSD= 夜间收缩压标准差，nDSD= 夜间舒张压标准差；HRV= 心率变异率，SDNN= 全部窦性心率 RR 间期的标准，SDANN=RR 间期平均值的标准差，RMSSD= 相邻 RR 间差值的均方差，LF= 低频带，HF= 高频带；1 mm Hg=0.133 kPa；[a] 表示 χ^2 值

表 2 AHI 标准下不同严重程度高血压合并 OSAHS 组患者年龄、BMI、平均血压水平、BPV 和 HRV 相关指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of age，BMI，mean blood pressure，BPV and HRV related indices in hypertension patients with mild，moderate and severe OSAHS stratified by the level of AHI

组别	例数	年龄（岁）	BMI（kg/m²）	nSBP（mm Hg）	nDBP（mm Hg）	dSBP（mm Hg）	dDBP（mm Hg）	24 hSBP（mm Hg）	24 hDBP（mm Hg）	nSSD（mm Hg）	nDSD（mm Hg）
轻度组	30	55.8±13.2	23.5±2.8	132.5±7.2	65.1±5.3	138.1±16.8	76.02±13.0	136.8±9.3	71.6±4.8	7.8±2.1	8.6±1.1
中度组	37	56.9±11.6	27.3±3.8	134.5±9.3	71.6±7.7	141.3±21.4	76.2±13.0	138.4±11.8	73.1±5.5	9.9±2.1[a]	10.8±3.6[a]
重度组	47	58.3±13.8	27.5±3.9[ab]	134.13±9.7	70.5±7.6[ab]	155.8±23.8[ab]	88.2±13.4[ab]	145.8±15.4[ab]	73.5±8.1	15.5±4.9[a]	16.0±6.6[a]
F 值		1.076	46.340	1.666	28.520	23.290	32.200	17.300	2.886	165.000	85.540
P 值		0.342	<0.001	0.191	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.057	<0.001	<0.001

组别	dSSD（mm Hg）	dDSD（mm Hg）	24 hSSD（mm Hg）	24 hDSD（mm Hg）	SDNN（ms）	SDANN（ms）	RMSSD（ms）	LF（ms²）	HF（ms²）	LF/HF（ms²）
轻度组	11.5±5.0	9.4±3.0	12.7±1.4	11.3±1.5	114.4±38.0	106.3±30.8	19.5±6.1	390.2±63.1	322.1±44.3	1.7±0.1
中度组	12.3±4.3	10.3±3.2	14.0±3.2	11.4±2.2	93.7±8.8[a]	87.9±20.2	23.9±9.7[a]	340.2±29.3[a]	267.1±44.3[a]	1.8±0.1[a]
重度组	12.6±4.9	11.5±5.0[a]	14.8±3.7[a]	11.4±2.0	82.1±11.3[ab]	86.6±13.4[ab]	25.9±8.3[a]	307.9±33.5[ab]	176.1±61.4[ab]	1.9±0.1[a]
F 值	1.638	8.581	14.840	0.103	55.520	27.020	18.310	98.630	241.600	114.000
P 值	0.196	<0.001	<0.001	0.902	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：[a] 表示与轻度组比较 *P*<0.05，[b] 表示与中度组比较 *P*<0.05，AHI= 睡眠呼吸暂停低通气指数

重度组患者的 nSSD、nDSD、24 hSSD、LF/HF 水平高于轻度组，SDNN、LF、HF 水平低于轻度组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；重度组患者的 nSSD、nDSD 水平高于中度组，SDNN 水平低于中度组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

2.3　高血压合并 OSAHS 组患者 BPV 相关影响因素分析　高血压合并 OSAHS 组患者 BPV 相关指标与年龄、BMI、PSG 参数的 Person 相关性分析结果显示，高血压合并 OSAHS 组患者的 nSSD、nDSD 水平与 BMI、AHI、ODI 水平呈正相关，与 $MinSpO_2$ 呈负相关（$P<0.01$），ODI、$MinSPO_2$ 与 nSSD、nDSD 的相关性高于 AHI，见表 4。以 Person 相关性分析存在统计学意义的变量纳入多元线性回归分析模型，分别以 nSSD、nDSD 为因变量，以 BMI、AHI、ODI、$MinSpO_2$ 为自变量进行多元线性回归分析（因变量、自变量赋值均为实测值），结果显示，BMI、ODI、$MinSpO_2$ 是高血压合并 OSAHS 组患者 nSSD、nDSD 水平的独立影响因素（$P<0.05$），见表 5。

2.4　高血压合并 OSAHS 组患者 HRV 相关影响因素分析　高血压合并 OSAHS 组患者 HRV 相关指标与年龄、BMI、PSG 参数的 Person 相关性分析结果显示，高血压合并 OSAHS 组患者 SDNN、SDANN、RMSSD、LF、HF 水平与 BMI、AHI、ODI 水平呈负相关，LF/HF 水平与 BMI、AHI、ODI 水平呈正相关（$P<0.05$）；SDNN、RMSSD、LF、HF 与 $MinSpO_2$ 水平呈正相关，LF/HF 与 $MinSpO_2$ 呈负相关（$P<0.05$），见表 6。以 Person 相关性分析存在统计学意义的变量纳入多元线性回归分析模型，分别以 SDNN、SDANN、RMSSD、LF、HF、LF/HF 为因变量，以 BMI、AHI、ODI、$MinSpO_2$ 为自变量进行多元线性回归分析（因变量、自变量赋值均为实测值），结果显示，BMI、ODI、$MinSpO_2$ 是高血压合并 OSAHS 组患者 HRV 相关指标的独立影响因素（$P<0.05$），见表 7。

2.5　列线图预测模型构建　以 OSAHS 患病情况为因变量（赋值：未发生 OSAHS=0，发生 OSAHS=1），以平均血压水平、BPV 和 HRV 相关指标为自变量（赋值：实测值），控制混杂变量（年龄、BMI、高血压用史、服用降压药物种类），限制性立方样条模型结果显示，nSBP、nDBP、dSBP、dDBP、24 hSBP、24 hDBP、nSSD、nDSD、dSSD、24 hSSD、24 hDSD、SDNN、SDANN、RMSSD、LF、HF、LF/HF 与发生 OSAHS 存在非线性相关（$P<0.05$）（图 1）。

以 OSAHS 患病情况为因变量（赋值：未发生 OSAHS=0，发生 OSAHS=1），以限制性立方样条模型检验得出与 OSAHS 患病风险相关的指标（nSBP、nDBP、dSBP、dDBP、24 hSBP、24 hDBP、nSSD、nDSD、dSSD、24 hSSD、24 hDSD、SDNN、SDANN、RMSSD、LF、HF、LF/HF）和已知 OSAHS 独立危险因素（年龄、BMI）为自变量（赋值：实测值），纳入多因素 Logistic 回归分析，结果显示，nSBP、nSSD、24 hDSD、SDANN、LF、年龄、BMI 是高血压患者发生 OSAHS 的影响因素（$P<0.05$）（表 8）。将多因素 Logistic 回归分析筛选出的变量纳入列线图预测模型，以高血压患者是否患有 OSAHS 为结局变量，最终构建一个包含 7 个独立预测因素（nSBP、nSSD、24 hDSD、SDANN、LF、年龄、BMI）的列线图预测模型（图 2）。

2.6　列线图的验证　内、外部验证组的样本量分别为 228、34，抽样次数 500 次，Bootstrap 方法验证结果显示，内部和外部验证组的绝对误差分别为 0.013、0.021，表明列线图模型的校准度良好。

表 3　$MinSpO_2$ 标准下不同严重程度高血压合并 OSAHS 组患者年龄、BMI、平均血压水平、BPV 和 HRV 相关指标比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 3　Comparison of age，BMI，mean blood pressure，BPV and HRV related indices in hypertension patients with mild，moderate and severe OSAHS stratified by the level of $MinSpO_2$

组别	例数	年龄（岁）	BMI（kg/m^2）	nSBP（mm Hg）	nDBP（mm Hg）	dSBP（mm Hg）	dDBP（mm Hg）	24 hSBP（mm Hg）	24 hDBP（mm Hg）	nSSD（mm Hg）	nDSD（mm Hg）
轻度组	28	56.7 ± 12.8	26.3 ± 4.7	132.2 ± 9.4	70.3 ± 7.1	142.8 ± 21.3	78.9 ± 12.6	138.9 ± 12.4	73.9 ± 12.6	8.8 ± 1.6	9.9 ± 3.9
中度组	35	56.4 ± 12.2	26.6 ± 3.9	133.8 ± 9.0	70.1 ± 7.3	148.0 ± 17.3	81.9 ± 12.1	134.4 ± 11.6	71.8 ± 12.1	9.1 ± 2.1	9.3 ± 2.9
重度组	51	60.0 ± 13.7	26.7 ± 3.7	137.7 ± 11.6	70.7 ± 9.2	141.0 ± 20.5	77.2 ± 14.2	138.1 ± 11.3	72.4 ± 5.4	13.8 ± 5.1[ab]	14.4 ± 6.3[ab]
F 值		2.727	0.291	1.152	0.170	0.982	0.691	0.134	1.197	81.540	41.970
P 值		0.067	0.748	0.317	0.844	0.375	0.502	0.874	0.303	<0.001	<0.001

组别	dSSD（mm Hg）	dDSD（mm Hg）	24 hSSD（mm Hg）	24 hDSD（mm Hg）	SDNN（ms）	SDANN（ms）	RMSSD（ms）	LF（ms^2）	HF（ms^2）	LF/HF（ms^2）
轻度组	10.6 ± 4.5	10.5 ± 3.3	15.5 ± 3.6	11.1 ± 2.1	102.7 ± 18.6	93.9 ± 29.0	24.0 ± 5.5	372.8 ± 62.9	282.6 ± 40.8	1.9 ± 0.1
中度组	12.1 ± 6.3	10.0 ± 1.1	13.5 ± 2.6	11.2 ± 2.1	101.5 ± 29.7	97.1 ± 13.8	25.4 ± 8.0	330.0 ± 34.7[a]	225.3 ± 45.5[a]	1.7 ± 0.1
重度组	12.9 ± 4.5	10.1 ± 3.7	13.9 ± 3.3[a]	11.3 ± 2.0	86.5 ± 18.1[ab]	88.1 ± 17.6	21.8 ± 11.2	327.8 ± 25.1[a]	209.1 ± 78.8[a]	2.1 ± 0.1[a]
F 值	4.298	0.928	12.510	0.267	17.910	4.307	2.632	235.800	57.304	456.000
P 值	0.061	0.396	<0.001	0.766	<0.001	0.064	0.073	<0.001	<0.001	<0.001

注：[a] 表示与轻度组比较 $P<0.05$，[b] 表示与中度组比较 $P<0.05$；$MinSpO_2$= 最低血氧饱和度

2.7　列线图在高血压患者OSAHS患病风险中的预测价值　绘制内、外部验证组列线图预测高血压患者OSAHS患病风险的ROC曲线（图3），结果显示，内部验证组列线图预测高血压患者OSAHS患病风险的AUC为0.861〔95%*CI*（0.818，0.919），*P*<0.001〕，最佳截断值为0.315，约登指数、灵敏度及特异度分别为0.228、84.2%和38.6%；外部验证组列线图预测高血压患者OSAHS患病风险的AUC值为0.744〔95%*CI*（0.691，0.839），*P*<0.001〕，最佳截断值为0.350，约登指数、敏感度和特异度分别为0.097、88.6%和21.1%。

2.8　列线图使用范例　为了说明列线图的使用，本研究提供了三个具有以下临床特征的患者示例：例1：44岁、BMI=29.91 kg/m^2、nSBP=117 mm Hg、nSSD=12.6 mm Hg、24 hDSD=11.3 mm Hg、SDANN=90 ms、LF=352.7 ms^2，将上述值应用于列线图，得到总分为-0.24，预测发生OSAHS的概率为16%。例2：67岁，BMI=22.22 kg/m^2、nSBP=101 mm Hg、nSSD=14.5 mm

表4　高血压合并OSAHS组患者BPV相关指标与患者年龄、BMI、PSG参数的相关性分析（*r*值）

Table 4　Correlation analysis of BPV related indices with age，BMI and PSG parameters in hypertension patients with OSAHS

项目	nSSD	nDSD	dSSD	dDSD	24 hSSD	24 hDSD
年龄	-0.063	-0.103	-0.179	-0.180	0.157	-0.047
BMI	0.470[a]	0.507[a]	-0.107	0.029	0.179	0.015
AHI	0.568[a]	0.457[a]	0.032	0.113	0.074	0.074
ODI	0.962[a]	0.797[a]	-0.056	0.057	0.082	0.092
MinSpO$_2$	-0.833[a]	-0.703[a]	-0.015	-0.051	-0.013	0.009
MeanSpO$_2$	-0.116	-0.139	-0.071	-0.132	0.095	-0.183
总呼吸紊乱时间	0.019	0.029	0.016	0.148	-0.007	-0.059
平均暂停时间	-0.002	0.092	-0.125	0.016	0.184	-0.091
最长呼吸暂停时间	0.018	0.048	-0.010	0.071	0.101	-0.115
总呼吸暂停时间	0.038	0.046	0.016	0.125	-0.004	-0.067
总低通气时间	-0.146	-0.145	-0.007	0.139	-0.032	0.079
呼吸紊乱时长所占百分比	0.054	0.086	-0.007	0.092	-0.034	-0.093

注：[a]表示*P*<0.01；PSG=多导睡眠监测，ODI=氧减指数；MeanSpO$_2$=平均氧饱和度

表5　高血压合并OSAHS组患者nSSD、nDSD水平影响因素的多元线性回归分析

Table 5　Multiple linear regression analysis of the factors associated with the levels of nSSD and nDSD in hypertension patients with OSAHS

因变量	自变量	*B*（95%*CI*）	*SE*	*β*	*t*值	*P*值
nSSD	BMI	0.221（0.031，0.411）	0.119	0.025	4.82	<0.001
	ODI	0.476（0.227，0.725）	0.127	0.364	5.359	<0.001
	MinSpO$_2$	-0.454（-0.550，-0.358）	0.049	-0.627	5.811	<0.001
nDSD	BMI	0.339（0.051，0.627）	0.147	0.035	4.038	<0.001
	ODI	0.276（0.039，0.513）	0.121	0.182	5.785	<0.001
	MinSpO$_2$	-0.459（-0.577，-0.341）	0.060	-0.659	5.081	<0.001

表6　高血压合并OSAHS组患者HRV相关指标与年龄、BMI、PSG参数的相关性分析（r值）

Table 6　Correlation analysis of HRV related indices with age，BMI and PSG parameters in hypertension patients with OSAHS

	SDNN	SDANN	RMSSD	LF	HF	LF/HF
年龄	-0.105	-0.073	0.093	0.090	0.038	0.025
BMI	-0.324[b]	-0.382[b]	-0.229[a]	-0.384[b]	-0.419[b]	0.241[b]
AHI	-0.371[b]	-0.349[b]	-0.299[b]	-0.433[b]	-0.495[b]	0.300[b]
ODI	-0.489[b]	-0.296[b]	-0.427[b]	-0.515[b]	-0.809[b]	0.473[b]
MinSpO$_2$	0.519[b]	0.168	0.409[b]	0.503[b]	0.736[b]	-0.415[b]
MeanSpO$_2$	-0.163	-0.065	0.011	-0.018	0.023	0.071
总呼吸紊乱时间	0.042	-0.045	0.154	0.115	0.023	0.013
平均暂停时间	-0.084	-0.111	0.066	0.068	0.006	-0.061
最长呼吸暂停时间	-0.055	0.038	0.098	0.051	-0.042	0.103
总呼吸暂停时间	0.037	-0.057	0.144	0.018	0.012	0.013
总低通气时间	0.023	0.104	0.040	0.080	0.102	0.005
呼吸紊乱时长所占百分比	0.029	-0.023	0.155	0.122	0.003	-0.016

注：[a]表示*P*<0.05，[b]表示*P*<0.01

表7　高血压合并OSAHS组患者HRV影响因素的多元线性回归分析

Table 7　Multiple linear regression analysis of associated factors of HRV in hypertension patients with OSAHS

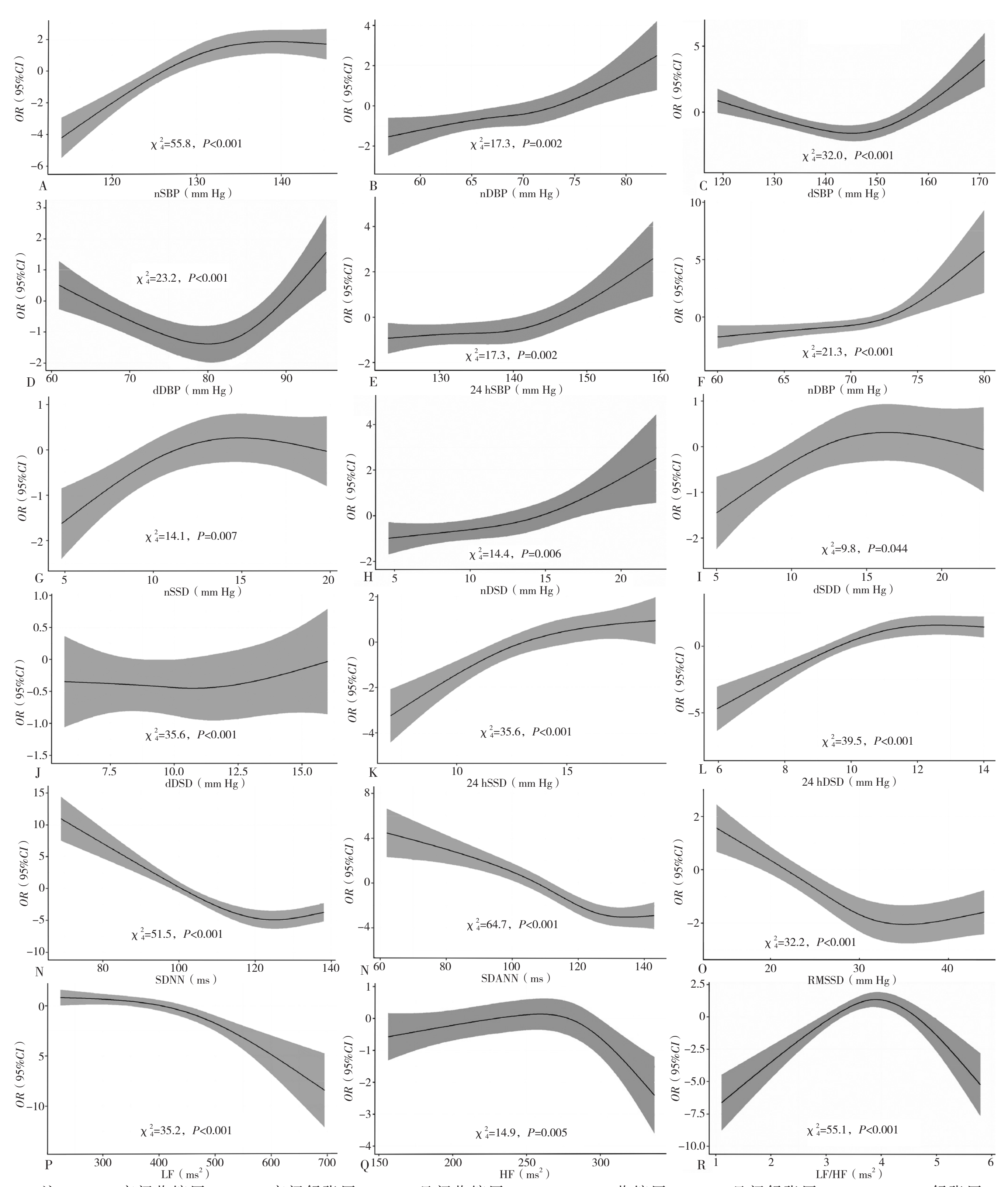
因变量	自变量	*B*（95%*CI*）	*SE*	*β*	*t*值	*P*值
SDNN	BMI	-0.290（-0.449，-0.131）	0.081	-0.370	2.695	0.008
	ODI	-0.098（-0.331，-0.135）	0.119	-0.491	2.732	0.009
	MinSpO$_2$	6.203（6.125，6.281）	0.049	0.553	3.853	0.002
SDANN	BMI	-0.458（-0.613，-0.303）	0.079	-0.382	3.598	0.002
	ODI	0.075（0.911，1.061）	0.503	0.148	2.707	0.008
	MinSpO$_2$	0.432（0.040，0.824）	0.200	0.036	2.160	0.033
RMSSD	BMI	-0.378（-0.861，0.114）	0.247	0.022	1.519	0.132
	ODI	1.986（1.282，2.689）	0.359	-0.438	2.133	0.041
	MinSpO$_2$	0.029（-0.169，0.226）	0.100	0.081	0.292	0.771
LF	BMI	2.823（0.161，5.484）	1.343	-0.331	2.102	0.038
	ODI	0.903（-1.831，3.638）	1.380	0.484	0.655	0.514
	MinSpO$_2$	2.010（0.934，3.086）	0.549	0.465	2.844	0.007
HF	BMI	-0.632（-0.874，-0.391）	0.123	-0.248	5.246	0.000
	ODI	-1.450（-2.104，-0.795）	0.334	-0.238	4.095	0.001
	MinSpO$_2$	1.041（0.692，1.389）	0.178	0.630	4.333	0.001

表8　高血压患者发生OSAHS影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 8　Multivariate Logistic regression analysis on the associated factors of OSAHS in hypertensive patients

变量	*B*	*SE*	Wald χ^2值	*P*值	*OR*（95%*CI*）
年龄	-0.53	0.015	4.478	0.035	1.04（1.01；1.06）
BMI	1.722	0.082	5.824	0.014	1.13（1.07；1.31）
nSSD	1.543	0.214	9.295	0.002	1.62（1.20；2.19）
SDANN	0.770	0.015	7.715	0.005	0.95（0.92；0.98）
nSBP	1.542	0.061	11.243	<0.001	1.22（1.10；1.36）
24 hDSD	0.052	0.332	9.931	<0.001	2.09（1.44；3.05）
LF	1.070	0.006	10.246	<0.001	0.97（0.96；0.99）

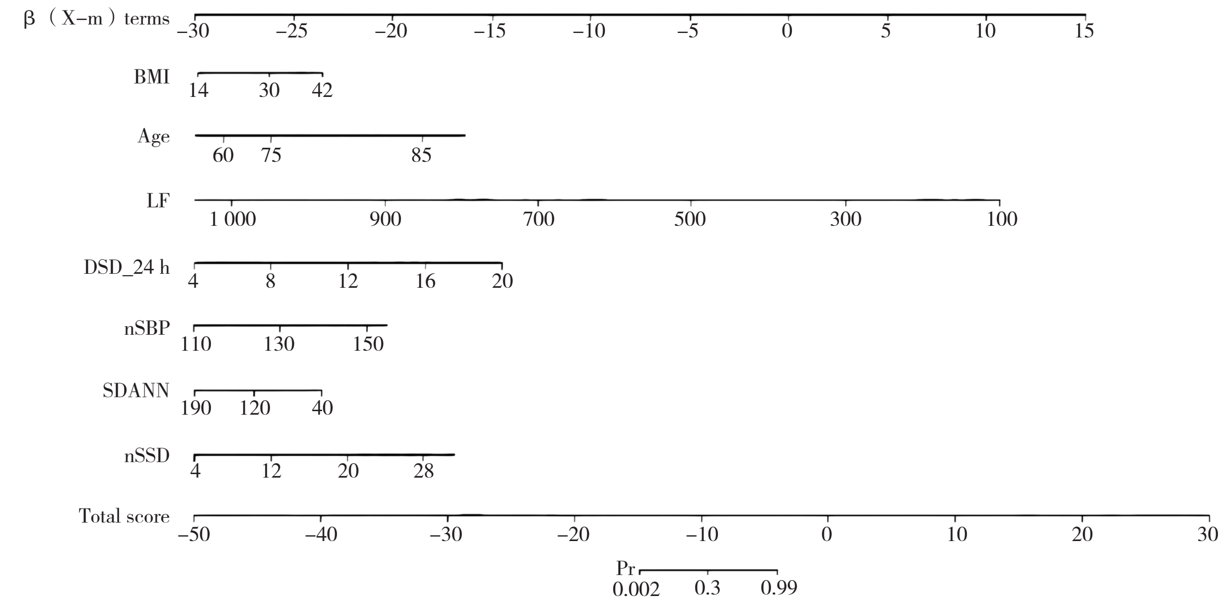
注：BMI=身体质量指数



注：nSBP= 夜间收缩压，nDBP= 夜间舒张压，dSBP= 日间收缩压，24 hSBP=24 h 收缩压，dDBP= 日间舒张压，24 hDBP=24 h 舒张压，nSSD= 夜间收缩压标准差，nDSD= 夜间舒张压标准差，dSSD= 日间收缩压标准差，dDSD= 日间舒张压标准差，24 hSSD=24 h 收缩压标准差，24 hDSD=24 h 舒张压标准差，SDNN= 全部窦性心率 RR 间期的标准，SDANN=RR 间期平均值的标准差，RMSSD= 相邻 RR 间差值的均方差，LF= 低频带，HF= 高频带；A—R 分别表示 nSBP、nDBP、dSBP、24 h SBP、dDBP、24 h DBP、nSSD、nDSD、dSSD、dDSD、24 h SSD、24 h DSD、SDNN、SDANN、RMSSD、LF、HF、LF/HF 的限制性立方样条图

图 1 高血压患者平均血压水平、BPV 和 HRV 参数与 OSAHS 患病风险相关性的限制性立方样条图

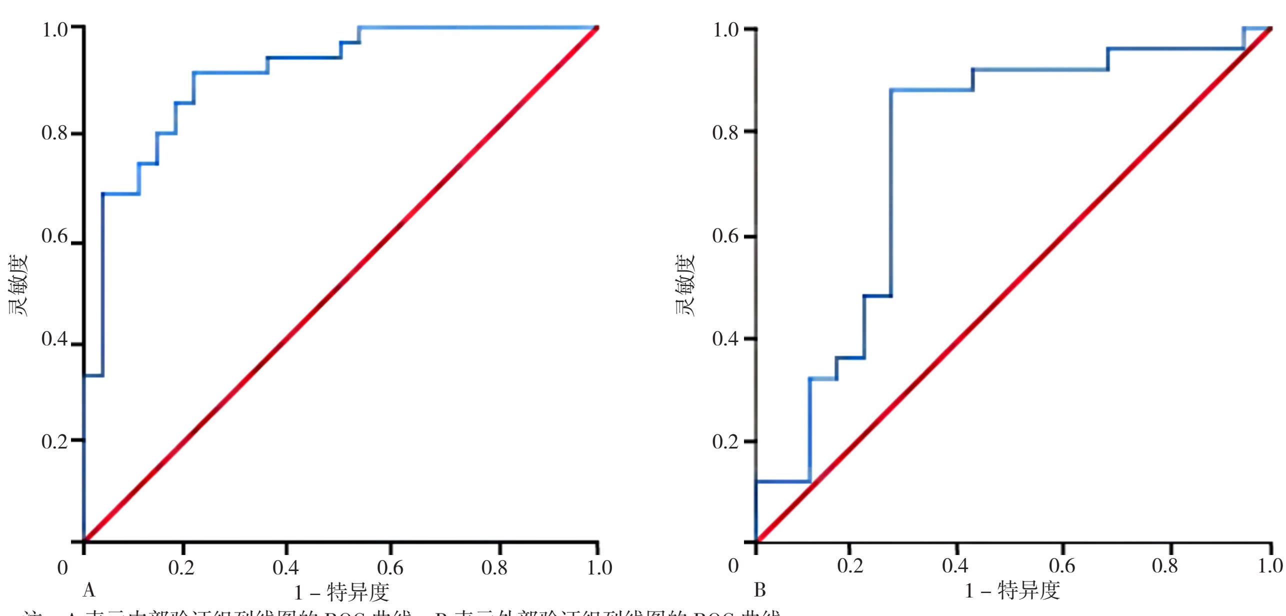
Figure 1 Restricted cubic spline plot of the association of mean blood pressure，BPV and HRV related parameters with the risk of OSAHS in hypertensive patients



注：BMI= 体质指数，Pr= 比例尺

图 2 预测高血压患者发生 OSAHS 风险的列线图

Figure 2 The nomogram for predicting the risk of OSAHS in hypertensive population



注：A 表示内部验证组列线图的 ROC 曲线，B 表示外部验证组列线图的 ROC 曲线

图 3 内、外部验证组列线图预测高血压患者 OSAHS 患病风险的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curves of the nomogram in predicting the risk of OSAHS in hypertensive patients in internal and external validation groups

Hg、24 hDSD=10.9 mm Hg、SDANN=50 ms、LF=253.3 ms^2，总得分为 5.03，预测发生 OSAHS 的概率为 90%。例 3：64 岁，BMI=21.62 kg/m^2、nSBP=131 mm Hg、nSSD=13.6 mm Hg、24 h DSD=13.8 mm Hg、SDANN=54 ms、LF=418.1 ms^2，总得分为 4.78，预测发生 OSAHS 的概率为 81%。

3 讨论

OSAHS 是一种非常普遍的呼吸相关性睡眠障碍疾病，表现为患者在睡眠过程中反复发作的完全或不完全上气道塌陷，并导致呼吸气流减少或完全停止，易引起缺氧、高碳酸血症乃至全身多系统损害。OSAHS 已是公认的高血压相关心血管系统疾病危险因素之一。研究表明 OSAHS 对高血压患者个体和整个社会都造成了巨大的经济和健康负担[21]。但在高血压患者中，有 50%~90% 的 OSAHS 患者未被诊断，在一些发展中国家比例更高[22]。这可能与大部分高血压患者对疾病的认知不够，以及非本专业的临床医务工作者对该病的危害不够重视有关。加上 OSAHS 诊断过程复杂，导致

OSAHS 在高血压患者中诊治率低。

3.1　OSAHS 对高血压患者平均血压水平、BPV 的影响及 BPV 相关影响因素　本研究发现高血压合并 OSAHS 患者的夜间相关血压指标和 24 h 相关血压指标的水平较单纯高血压患者升高，而且对夜间 BPV 相关指标有一定影响。有研究发现 BPV 增高与夜间血压升高密切相关，甚至其与白天血压升高存在一定相关性[23]。临床上，夜间血压和 BPV 升高以及非杓型模式都被认为是高血压患者和普通患者晚期靶器官损害和后期致死性或非致死性心血管事件的重要预测因子[24]。在高血压患者中，持续气道正压通气（continuous positive airway pressure，CPAP）的使用进一步降低了血压，尤其是夜间血压。CASTRO-GRATTONI 等[25]的研究发现经 CPAP 治疗后，在夜间高血压和 BPV 相关指标异常的患者中观察到血压降低。这些研究结果表明 BPV 不仅可能成为高血压合并 OSAHS 患者心血管死亡风险的独立预测因子，还可能为医务人员制定个性化方案提供依据。

本研究以 AHI 和 $MinSpO_2$ 将 OSAHS 严重程度分级，均发现重度 OSAHS 患者的 BPV 相关指标高于轻、中度，说明 OSAHS 越严重，高血压患者的血压变异程度更高。BPV 相关影响因素分析的结果发现，在高血压合并 OSAHS 患者中，nSSD、nDSD 与 AHI 呈正相关。这与既往许多研究发现相符合[26]。此外，夜间缺氧（ODI、$MinSPO_2$）与 nSSD、nDSD 的相关性高于 AHI，多元线性回归分析的结果也同样显示 ODI、$MinSPO_2$ 是高血压合并 OSAHS 患者 nSSD、nDSD 的影响因素。TKACOV 等[27]认为 AHI 和 ODI 均为独立的高血压预测因子，但 ODI 在预测高血压方面优于 AHI。单纯以 AHI 判断 OSAHS 病情存在不足，AHI 反映呼吸事件的频率，夜间缺氧代表呼吸事件的严重程度，这两者相对独立，但在预估患者心血管疾病风险时可能是互补的。本研究还发现 BMI 与 nSSD、nDSD 成正相关，多元线性回归分析的结果也同样显示 BMI 是高血压合并 OSAHS 患者 nSSD、nDSD 的影响因素。功能残气量（functional residual capacity，FRC）和呼气储备容量（expiratory reserve volume，ERV）的减少与肥胖成正比，肥胖会影响肺氧储备[28]，有研究表明，OSAHS 患者的胸外及外周气道气流阻力增加，肥胖的 OSAHS 患者尤为明显[29]。因此，控制体质量不仅对 OSAHS、高血压原发病有益，或许还能改善患者 BPV，降低靶器官损害风险。

3.2　OSAHS 对高血压患者 HRV 的影响及 HRV 相关影响因素　HRV 是一种相对简单易行的自主神经系统监测工具，可以预测患者发生心血管事件的风险。24 h 相关 HRV 指标可以更好地反映心血管波动和反应性[30]。AYDIN 等[31]和 VÉBER 等[32]的研究都表明 OSAHS 患者 HRV 的时域指标显著降低。既往研究也认为 SDNN 和 RMSSD 是 OSAHS 的重要预测指标[33-34]。这与本研究结果一致，高血压合并 OSAHS 组患者的 SDNN 和 RMSSD 低于单纯高血压组。

心率变异性的频域分析是目前评价心率自主调节的常用方法，具有相对较高的特异性和敏感性。本研究发现高血压合并 OSAHS 组 LF/HF 水平较单纯高血压组增加，可以推测 OSAHS 使得高血压患者自主神经系统失衡偏向交感侧。但是本研究发现高血压合并 OSAHS 组患者 LF 较单纯高血压组降低，以往部分研究对该结论存在争议。CHANG 等[35]、PALMA 等[36]发现 OSAHS 组 LF 较单纯高血压组增加，但 WIKLUND 等[37]的研究发现 OSAHS 组 LF 值低于单纯高血压组。对这一矛盾的解释可能是尽管 LF 降低，但 LF/HF 却较单纯高血压组升高，交感神经活动可能增加，伴生的副交感神经活动明显减少导致的净效应。

因此，与单纯高血压者比较，合并 OSAHS 患者整体 HRV 降低，这可能触发一系列心血管事件。CPAP 治疗显著逆转了这些变化[38]，CPAP 对于心率快的患者降压效果越明显，且用 β1 受体阻滞剂阻断 OSAHS 过度交感神经活动可降低临床血压和 24 hDBP。这些结果表明，基于容易获得的 24 h 动态心电图的 HRV 分析，可能有助于识别 OSAHS 的存在。

3.3　建立高血压患者 OSAHS 预测的列线图模型　目前，研究者们已开发出大量的 OSAHS 预测量表和临床预测模型，如柏林问卷（Berlin Questionnaire，BQ）、STOP-Bang 问卷（STOP-Bang Questionnaire，SBQ）、STOP 问卷和 Epworth 嗜睡量表（Epworth Sleepiness Scale，ESS）评分量表[20]，但这些工具似乎不够敏感或特异。此外，问卷调查包含一些主观指标，可能会造成一定偏倚。LUO 等[39]利用 Logistic 回归模型建立了包含众多主观变量的列线图，发现该列线图对非 OSAHS、中重度 OSAHS 和重度 OSAHS 的区分准确率分别为 83.8%、79.9% 和 80.5%。因此本研究通过 Logistic 回归构建高血压患者 OSAHS 诊断模型，并建立列线图。列线图包括列 7 个项目，即年龄、BMI、nSBP、nSSD、24 hDSD、SDANN、LF。验证结果表明，列线图具有较好的准确性和判别能力，Bootstrap 方法验证结果显示模型具有良好的预测效果，内、外部验证组预测高血压患者 OSAHS 患病风险的 AUC>0.7，患者示例中 2 例患者的预测概率 >80%。因此，本研究认为这一列线图可作为一种有效的筛查工具，能识别存在 OSAHS 高风险的高血压患者。

本研究有一定创新性，首先本研究分析了高血压患者发生 OSAHS 的相关影响因素以及探讨了 OSAHS 与高血压患者 BPV 和 HRV 的内在联系，其次建立了高血压患者发生 OSAHS 风险的列线图预测模型并进行内外部

验证，为早期识别 OSAHS 患病风险提供了一种新的筛查工具。但本研究也存在一定的局限性，纳入的研究对象都来自同一个中心，且样本量较小，仍有待扩大样本量研究以及进一步验证及优化列线图，为 OSAHS 诊治提供更多可靠依据。

综上，本研究发现 OSAHS 可增加高血压患者夜间血压水平，改变其血压昼夜节律，表现为非杓型血压，并加重高血压患者血压和心率变异程度，夜间 BPV 和 HRV 可能与夜间缺氧密切相关；此外，本研究建立了高血压患者发生 OSAHS 分析的列线图预测模型，BPV 和 HRV 或许可尝试作为 OSAHS 筛查工具，为 OSAHS 的诊治提供更便捷、更经济的新手段。

作者贡献：费敏、雷思和罗荧荃提出研究思路，设计研究方案，研究命题的提出、设计，包括某个具体观点或方法的提出；费敏、许琰和叶云负责研究过程的实施，包括调查对象的选取、样本的采集、相关检测等；费敏、卓慧负责数据收集、采集、清洗，雷思负责统计学分析、绘制图表等；费敏和雷思负责论文起草；张慧和罗荧荃对整体研究方案、设计、研究实施过程、论文起草、修订等指导，罗荧荃负责最终版本修订，张慧和罗荧荃对论文整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] FIETZE I，LAHARNAR N，OBST A，et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences – Results of SHIP-Trend[J]. J Sleep Res，2019，28(5)：e12770. DOI：10.1111/jsr.12770.

[2] HEINZER R，VAT S，MARQUES-VIDAL P，et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population：the HypnoLaus study［J］. Lancet Respir Med，2015，3（4）：310-318. DOI：10.1016/S2213-2600（15）00043-0.

[3] CHANG H P，CHEN Y F，DU J K. Obstructive sleep apnea treatment in adults［J］. Kaohsiung J Med Sci，2020，36（1）：7-12. DOI：10.1002/kjm2.12130.

[4] HOSHIDE S，KARIO K，CHIA Y C，et al. Characteristics of hypertension in obstructive sleep apnea：an Asian experience［J］. J Clin Hypertens（Greenwich），2021，23（3）：489-495. DOI：10.1111/jch.14184.

[5] JEHAN S，ZIZI F，PANDI-PERUMAL S R，et al. Obstructive sleep apnea，hypertension，resistant hypertension and cardiovascular disease［J］. Sleep Med Disord，2020，4（3）：67-76.

[6] GONZAGA C C，GADDAM K K，AHMED M I，et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension［J］. J Clin Sleep Med，2010，6（4）：363-368.

[7] OYARCE M P，ITURRIAGA R. Contribution of oxidative stress and inflammation to the neurogenic hypertension induced by intermittent hypoxia［J］. Front Physiol，2018，9：893. DOI：10.3389/fphys.2018.00893.

[8] IMES C C，BANIAK L M，CHOI J，et al. Correlates of endothelial function in older adults with untreated obstructive sleep apnea and cardiovascular disease［J］. J Cardiovasc Nurs，2019，34（1）：E1-E7. DOI：10.1097/JCN.0000000000000536.

[9] ZIEGLER M G，MILIC M. Sympathetic nerves and hypertension in stress，sleep apnea，and caregiving［J］. Curr Opin Nephrol Hypertens，2017，26（1）：26-30. DOI：10.1097/MNH.0000000000000288.

[10] MARRONE O，BONSIGNORE M R. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea：current perspectives［J］. Nat Sci Sleep，2018，10：229-242. DOI：10.2147/NSS.S148543.

[11] SHI J，PIAO J Y，LIU B，et al. Obstructive sleep apnea increases systolic and diastolic blood pressure variability in hypertensive patients［J］. Blood Press Monit，2017，22（4）：208-212. DOI：10.1097/MBP.0000000000000259.

[12] CAMARGO S，RIEDL M，ANTENEODO C，et al. Sleep apnea-hypopnea quantification by cardiovascular data analysis［J］. PLoS One，2014，9（9）：e107581. DOI：10.1371/journal.pone.0107581.

[13] IMAIZUMI Y，EGUCHI K，TAKETOMI A，et al. Exaggerated blood pressure variability in patients with pneumoconiosis：a pilot study［J］. Am J Hypertens，2014，27（12）：1456-1463. DOI：10.1093/ajh/hpu073.

[14] SHIINA K，TOMIYAMA H，TAKATA Y，et al. Obstructive sleep apnea as possible causal factor for visit-to-visit blood pressure variability［J］. Circ J，2016，80（8）：1787-1794. DOI：10.1253/circj.CJ-16-0302.

[15] PENGO M F，RATNESWARAN C，BERRY M，et al. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure variability in patients with obstructive sleep apnea［J］. J Clin Hypertens（Greenwich），2016，18（11）：1180-1184. DOI：10.1111/jch.12845.

[16] LOMBARDI C，PENGO M F，PARATI G. Obstructive sleep apnea syndrome and autonomic dysfunction［J］. Auton Neurosci，2019，221：102563. DOI：10.1016/j.autneu.2019.102563.

[17] URBANIK D，GAĆ P，MARTYNOWICZ H，et al. Obstructive sleep apnea as a predictor of reduced heart rate variability［J］. Sleep Med，2019，54：8-15. DOI：10.1016/j.sleep.2018.09.014.

[18] CIPRIANO L H C，BORGES Y G，MILL J G，et al. Effects of short-term aerobic training versus CPAP therapy on heart rate variability in moderate to severe OSA patients［J］. Psychophysiology，2021，58（4）：e13771. DOI：10.1111/psyp.13771.

[19] 中国高血压防治指南修订委员会，高血压联盟（中国），中华医学会心血管病学分会，等. 中国高血压防治指南（2018 年修订版）［J］. 中国心血管杂志，2019，24（1）：24-56. DOI：10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

[20] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南（2011 年修订版）［J］. 中华结核和呼吸杂志，2012，35（1）：9-12. DOI：10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.01.007.

[21] GONZAGA C，BERTOLAMI A，BERTOLAMI M，et al. Obstructive sleep apnea，hypertension and cardiovascular

diseases [J] . J Hum Hypertens，2015，29 (12) ：705–712. DOI：10.1038/jhh.2015.15.

[22] WANG L，CAI A P，ZHANG J W，et al. Association of obstructive sleep apnea plus hypertension and prevalent cardiovascular diseases：a cross–sectional study [J] . Medicine (Baltimore) ，2016，95 (39) ：e4691. DOI：10.1097/MD.0000000000004691.

[23] SU D F，MIAO C Y. Reduction of blood pressure variability：a new strategy for the treatment of hypertension [J] . Trends Pharmacol Sci，2005，26 (8) ：388–390. DOI：10.1016/j.tips.2005.06.003.

[24] BLOOMFIELD D，PARK A. Night time blood pressure dip [J] . World J Cardiol，2015，7 (7) ：373–376. DOI：10.4330/wjc.v7.i7.373.

[25] CASTRO–GRATTONI A L，TORRES G，MARTÍNEZ–ALONSO M，et al. Blood pressure response to CPAP treatment in subjects with obstructive sleep apnoea：the predictive value of 24–h ambulatory blood pressure monitoring [J] . Eur Respir J，2017，50 (4) ：1700651. DOI：10.1183/13993003.00651–2017.

[26] STEINHORST A P，GONÇALVES S C，OLIVEIRA A T，et al. Influence of sleep apnea severity on blood pressure variability of patients with hypertension [J] . Sleep Breath，2014，18 (2) ：397–401. DOI：10.1007/s11325–013–0899–z.

[27] TKACOVA R，MCNICHOLAS W T，JAVORSKY M，et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study [J] . Eur Respir J，2014，44 (4) ：931–941. DOI：10.1183/09031936.00225113.

[28] DIXON A E，PETERS U. The effect of obesity on lung function [J] . Expert Rev Respir Med，2018，12 (9) ：755–767. DOI：10.1080/17476348.2018.1506331.

[29] ABDEYRIM A，ZHANG Y P，LI N F，et al. Impact of obstructive sleep apnea on lung volumes and mechanical properties of the respiratory system in overweight and obese individuals [J] . BMC Pulm Med，2015，15：76. DOI：10.1186/s12890–015–0063–6.

[30] KIM Y S，KIM S Y，PARK D Y，et al. Clinical implication of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome patients [J] . J Craniofac Surg，2015，26 (5) ：1592–1595. DOI：10.1097/SCS.0000000000001782.

[31] AYDIN M，ALTIN R，OZEREN A，et al. Cardiac autonomic activity in obstructive sleep apnea：time–dependent and spectral analysis of heart rate variability using 24–hour Holter electrocardiograms [J] . Tex Heart Inst J，2004，31 (2) ：132–136.

[32] VÉBER O，LENDVAI Z，RONAI K Z，et al. Obstructive sleep apnea and heart rate variability in male patients with metabolic syndrome：cross–sectional study [J] . Metab Syndr Relat Disord，2014，12 (2) ：117–124. DOI：10.1089/met.2013.0111.

[33] GONG X H，HUANG L D，LIU X，et al. Correlation analysis between polysomnography diagnostic indices and heart rate variability parameters among patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J] . PLoS One，2016，11 (6) ：e0156628. DOI：10.1371/journal.pone.0156628.

[34] FLEVARI A，VAGIAKIS E，ZAKYNTHINOS S. Heart rate variability is augmented in patients with positional obstructive sleep apnea，but only supine LF/HF index correlates with its severity [J] . Sleep Breath，2015，19 (1) ：359–367. DOI：10.1007/s11325–014–1029–2.

[35] CHANG J S，LEE S D，JU G，et al. Enhanced cardiorespiratory coupling in patients with obstructive sleep apnea following continuous positive airway pressure treatment [J] . Sleep Med，2013，14 (11) ：1132–1138. DOI：10.1016/j.sleep.2013.04.024.

[36] PALMA J A，IRIARTE J，FERNANDEZ S，et al. Long–term continuous positive airway pressure therapy improves cardiac autonomic tone during sleep in patients with obstructive sleep apnea [J] . Clin Auton Res，2015，25 (4) ：225–232. DOI：10.1007/s10286–015–0297–7.

[37] WIKLUND U，OLOFSSON B O，FRANKLIN K，et al. Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnoea：a study based on spectral analysis of heart rate variability [J] . Clin Physiol，2000，20 (3) ：234–241. DOI：10.1046/j.1365–2281.2000.00251.x.

[38] NASTAŁEK P，BOCHENEK G，KANIA A，et al. Heart rate variability in the diagnostics and CPAP treatment of obstructive sleep apnea [J] . Adv Exp Med Biol，2019，1176：25–33. DOI：10.1007/5584_2019_385.

[39] LUO M，ZHENG H Y，ZHANG Y，et al. A nomogram for predicting the likelihood of obstructive sleep apnea to reduce the unnecessary polysomnography examinations [J] . Chin Med J (Engl) ，2015，128 (16) ：2134–2140. DOI：10.4103/0366–6999.162514.

（收稿日期：2022–12–04；修回日期：2023–03–03）
（本文编辑：王世越）